

Kazuistika

Pacientka s folikulárním lymfomem

MUDr. Alice Sýkorová, Ph.D.¹

MUDr. David Belada, Ph.D.¹, MUDr. Eva Krčálová, Ph.D.²,
MUDr. Petra Kašparová, Ph.D.³, MUDr. Filip Gabalec, Ph.D.¹

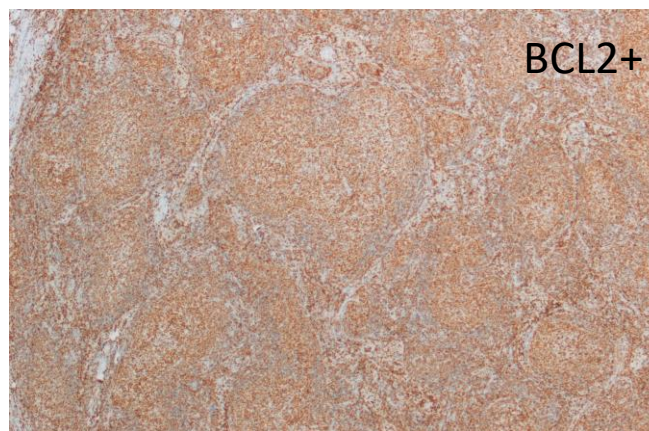
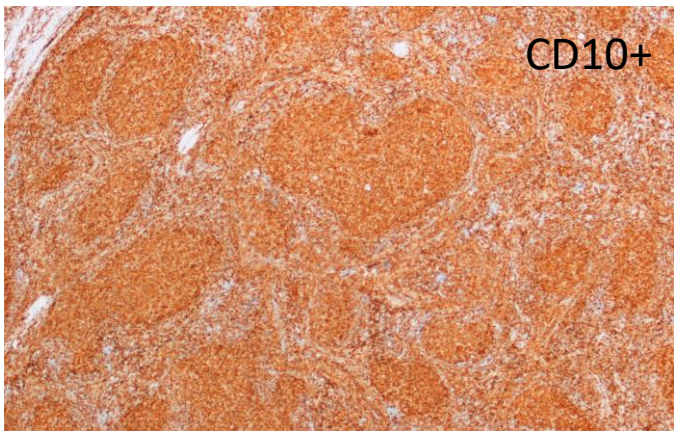
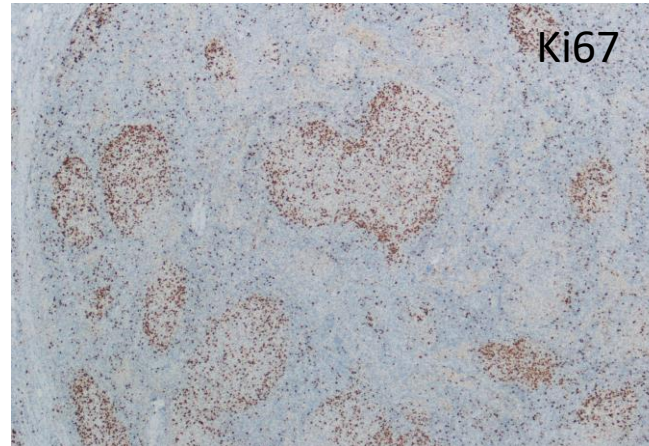
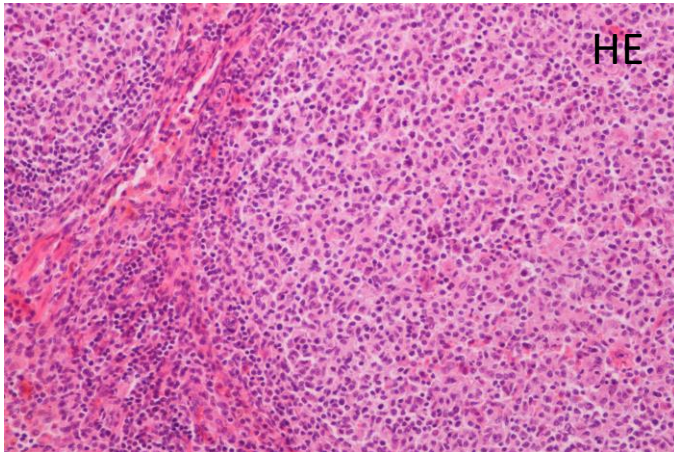
¹ IV. interní hematologická klinika FN HK a LF UK, Hradec Králové

² Oddělení nukleární medicíny FN HK a LF UK, Hradec Králové

³ Fingerlandův ústav patologie, FN HK a LF UK, Hradec Králové

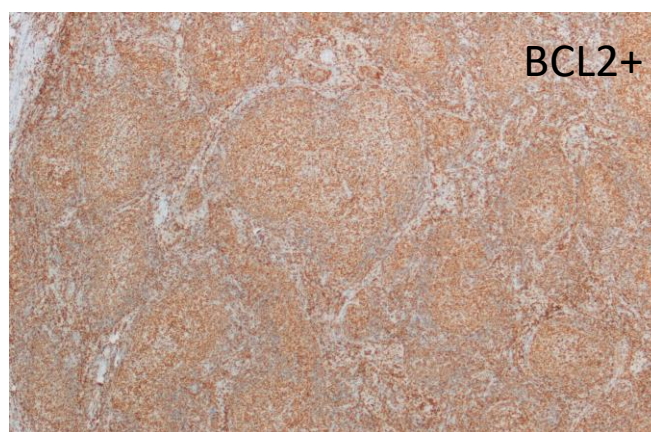
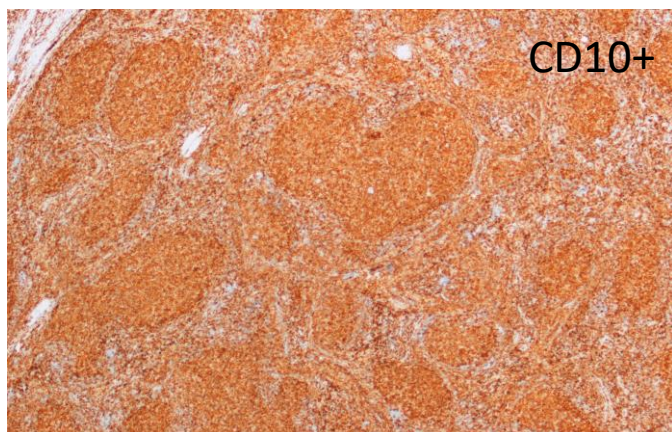
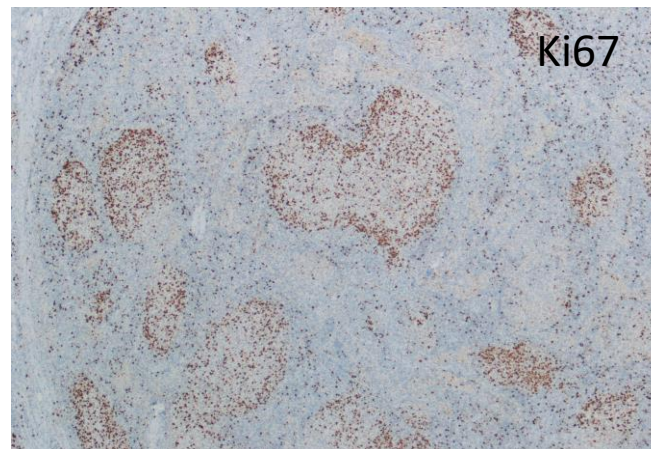
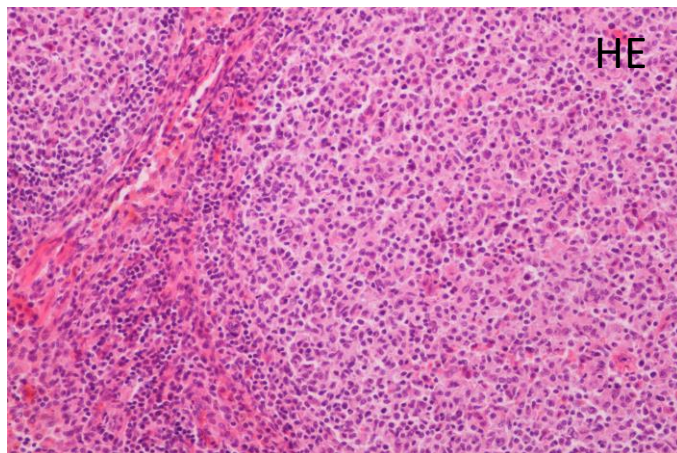
Kazuistika – žena, 58 let

- únor 2021 – exstirpace uzliny L třísla: **FL, grade 2**

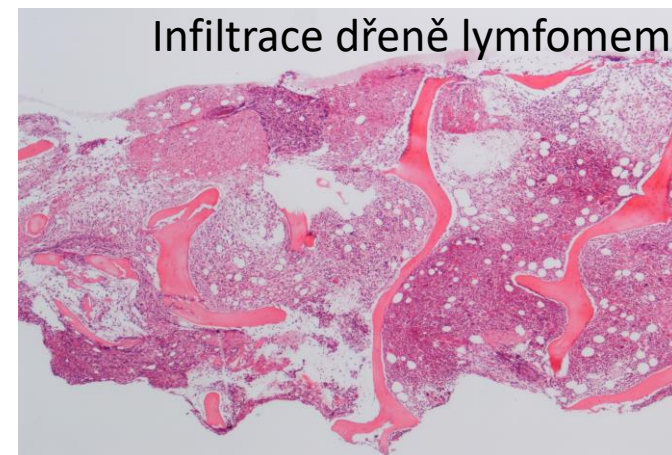


Kazuistika – žena, 58 let

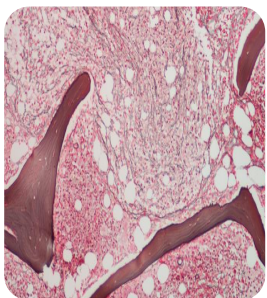
- únor 2021 – exstirpace uzliny L třísla: **FL, grade 2**



- Biopsie dřeně vstupně

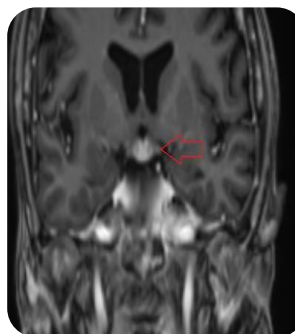


Komorbidity



Fibróza v kostní dřeni (KD)

- hypercelulární KD (90 %)
- zmnožení retikulární sítě, atypická fibrotizace MF2–3, JAK2 negativní; IPSS – nízké (střední–1) riziko
- **léčba:** vstupně transfuze, erythropoetin (EPO) po dobu léčby FL



Diabetes insipidus, březen 2021

- polydipsie, polyurie, sklon k hypotenzi, zpomalené PM tempo, nízká osmolalita moči, centrální hypotyreóza
- pozitivita testu s odebráním tekutin
- **léčba:** Minirin 180 mg/den, Euthyrox 75 µg 1-0-0



Infekce COVID-19, březen 2021

- mírný průběh
- plicní nález
- **léčba:** bamlanivimab i.v., glukokortikoidy (Solumedrol – 40 mg D1–7)

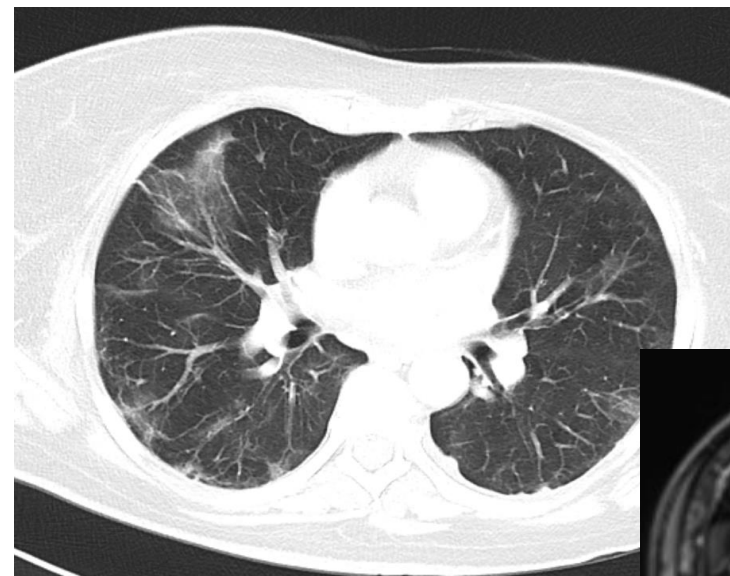
HORMONY	HODNOTA
Prolaktin (mU/l)	1 299 (102–496)
Kortizol (nmol/l)	530 (138–690)
TSH (mU/l)	0,487 (0,27–4,2)
T4V (volný)	8,9 pmol/l (12–22)
FSH (IU/l)	1,6
Osmolalita moči (mmol/kg)	48 (50–854)
Osmolalita séra (mmol/kg)	298 (275–295)

COVID-19	VÝSLEDEK	Datum
PCR COVID-19	RNA prokázána (č. cyklu: 20)	10. 3. 21
N-Ag (pg/ml)	3,2 (negativní do 2,89)	31. 3. 21
Anti-N-IgG/index	5,88 (negativní do 1,4)	31. 3. 21
Anti-IgM/index	1,18 (negativní do 0,8)	31. 3. 21

Vstupní zobrazovací vyšetření

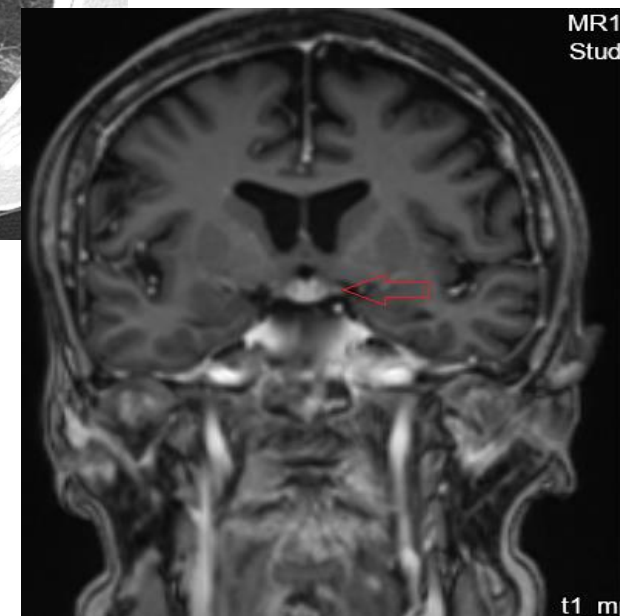
– žena, 58 let, folikulární lymfom (FL)

CT



CT: uzliny retroperitoneálně – „bulky“ (90 × 40 × 120 mm), paket uzlin v mezenteriu (80 × 50 × 50 mm), uzliny parailicky, v tříslech, sklerotickolytická ložiska v obratlích (Th4, 6, 7, 11, 14), v kalvě, žebrech, ložiska jater do 2 cm, splenomegalie (17 cm), plicní infiltráty

MR: expanze hypofýzy – v obl. *tuber cinereum* (1 × 1 cm)



Prognostické modely pro FL u naší nemocné – OS

3

FLIPI¹

> 4 uzlinové oblasti, LDH > norma,
věk > 60 let, stadium III–IV,
Hb < 120 g/l

Riziko	FLIPI skóre	5leté OS
Nízké riziko	0–1	91 %
Střední riziko	2	78 %
Vysoké riziko	≥ 3	53 %

Parametr	
Hemoglobin	91 g/l
LDH	27,38 μ kat/l (2,25–3,55)
B2 mikroglobulin	3,22 mg/l (0,607–2,254)
Klinické stadium	IVB
Počet uzlinových lok.	3
Postižení dřeně	Ano
Věk	58 let
EN postižení	Kosti, játra (2 lokalizace)
Velikost postižení	Max. 12 × 9 cm
Pohlaví	Žena
PS ECOG	1

FLIPI = Follicular Lymphoma International Prognostic Index

Prognostické modely pro FL u naší nemocné – OS

3

FLIPI¹

> 4 uzlinové oblasti, LDH > norma, věk > 60 let, stadium III–IV, Hb < 120 g/l

Riziko	FLIPI skóre	5leté OS
Nízké riziko	0–1	91 %
Střední riziko	2	78 %
Vysoké riziko	≥ 3	53 %

4

FLIPI-2²

Věk > 60 let, infiltrace kostní dřeně, B2MG > norma, nádorový infiltrát/uzlina > 6 cm, Hb < 120 g/l

Riziko	FLIPI 2 skóre	5leté OS
Nízké riziko	0–1	98 %
Střední riziko	2	88 %
Vysoké riziko	≥ 3	77 %

Parametr	
Hemoglobin	91 g/l
LDH	27,38 µkat/l (2,25–3,55)
B2 mikroglobulin	3,22 mg/l (0,607–2,254)
Klinické stadium	IVB
Počet uzlinových lok.	3
Postižení dřeně	Ano
Věk	58 let
EN postižení	Kosti, játra (2 lokalizace)
Velikost postižení	Max. 12 × 9 cm
Pohlaví	Žena
PS ECOG	1

Prognostické modely pro FL u naší nemocné – OS

3

FLIPI¹

> 4 uzlinové oblasti, LDH > norma, věk > 60 let, stadium III–IV, Hb < 120 g/l

Riziko	FLIPI skóre	5leté OS
Nízké riziko	0–1	91 %
Střední riziko	2	78 %
Vysoké riziko	≥ 3	53 %

4

FLIPI-2²

Věk > 60 let, infiltrace kostní dřeně, B2MG > norma, nádorový infiltrát/uzlina > 6 cm, Hb < 120 g/l

Riziko	FLIPI 2 skóre	5leté OS
Nízké riziko	0–1	98 %
Střední riziko	2	88 %
Vysoké riziko	≥ 3	77 %

VR

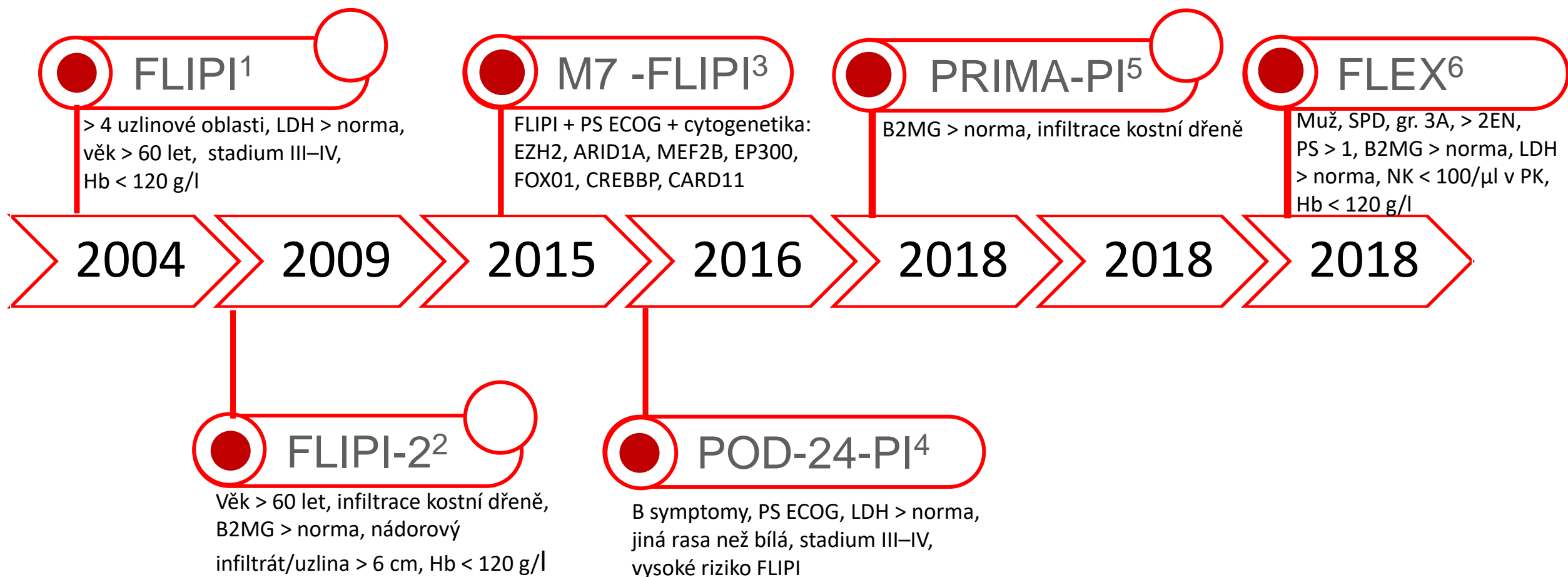
PRIMA-PI³

B2MG > norma, infiltrace kostní dřeně

Riziko	Faktory	5leté EFS
Nízké riziko (NR)	B2MG ≤ 3 mg/l, KD postižena	77 %
Střední riziko (SR)	B2MG ≤ 3 mg/l, KD postižena	57 %
Vysoké riziko (VR)	B2MG > 3 mg/l	44 %

Parametr	
Hemoglobin	91 g/l
LDH	27,38 μkat/l (2,25–3,55)
B2 mikroglobulin	3,22 mg/l (0,607–2,254)
Klinické stadium	IVB
Počet uzlinových lok.	3
Postižení dřeně	Ano
Věk	58 let
EN postižení	Kosti, játra (2 lokalizace)
Velikost postižení	Max. 12 × 9 cm
Pohlaví	Žena
PS ECOG	1

Prognostické modely pro FL



1. Solal-Celigny P, et al. Blood 2004. 2. Federico M, et al. J Clin Oncol 2009. 3. Pastore A, et al. Lancet Oncol 2015.

4. Jurinovic V, et al. Blood 2016. 5. Bachy E, et al. Blood 2018. 6. Mir F, et al. ASH 2018; Poster P-2872

Restaging – září 2021

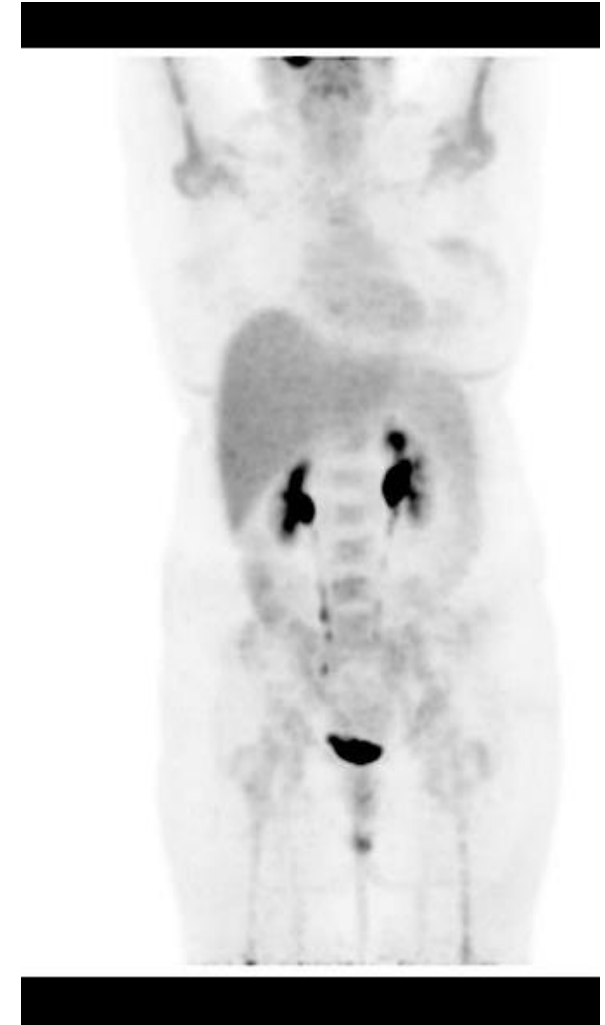
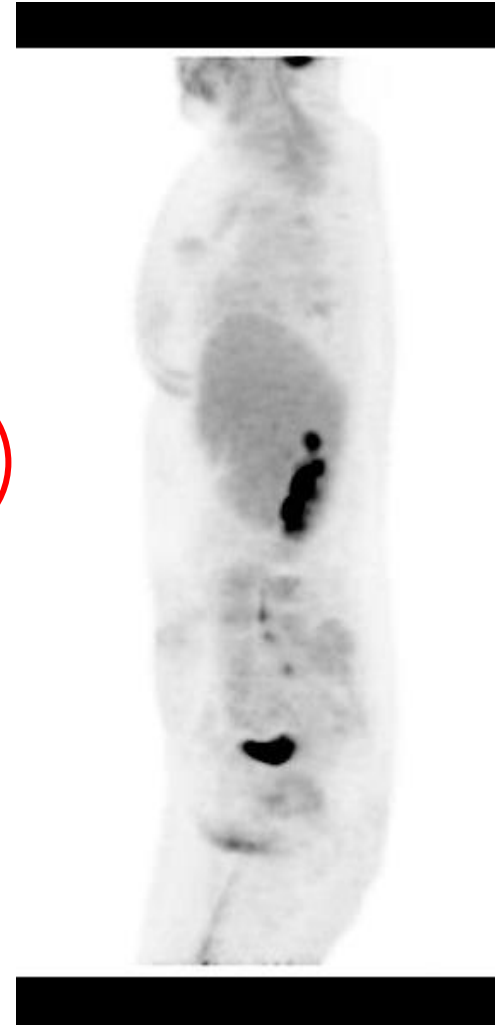
Léčba: 6× G – COP od 9. 4. do 23. 7. 2021

volba režimu s ohledem na:

- myelofibrózu
- riziko hematologické toxicity

Efekt léčby: PET – kompletní remise 9/2021
MR – kompletní regrese ložiska

V plánu zahájení **udržovací terapie**
obinutuzumabem à 2 měsíce na 2 roky



Restaging – září 2021

Léčba: 6× G – COP od 9. 4. do 23. 7. 2021

volba režimu s ohledem na:

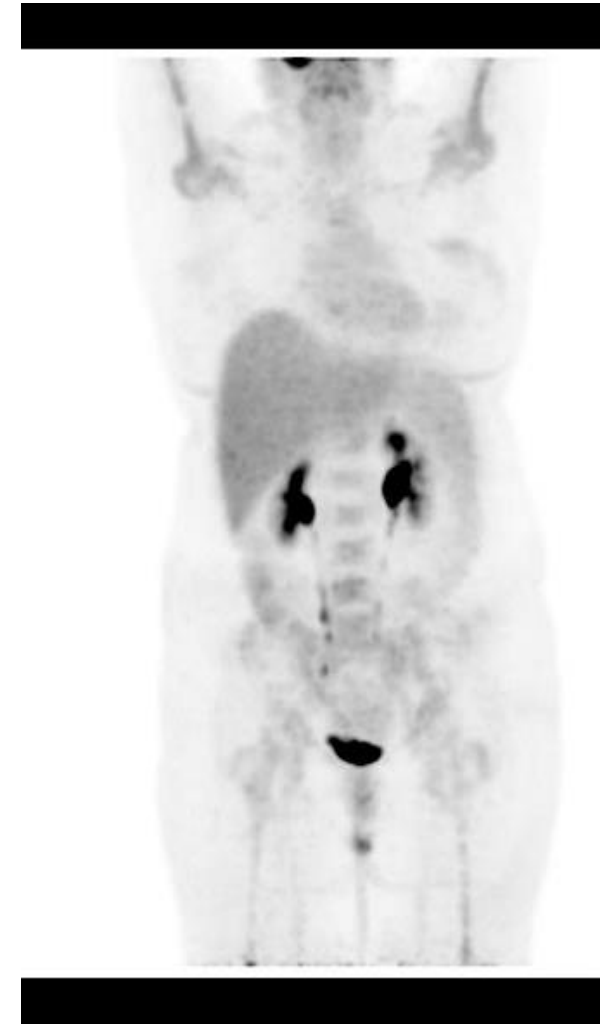
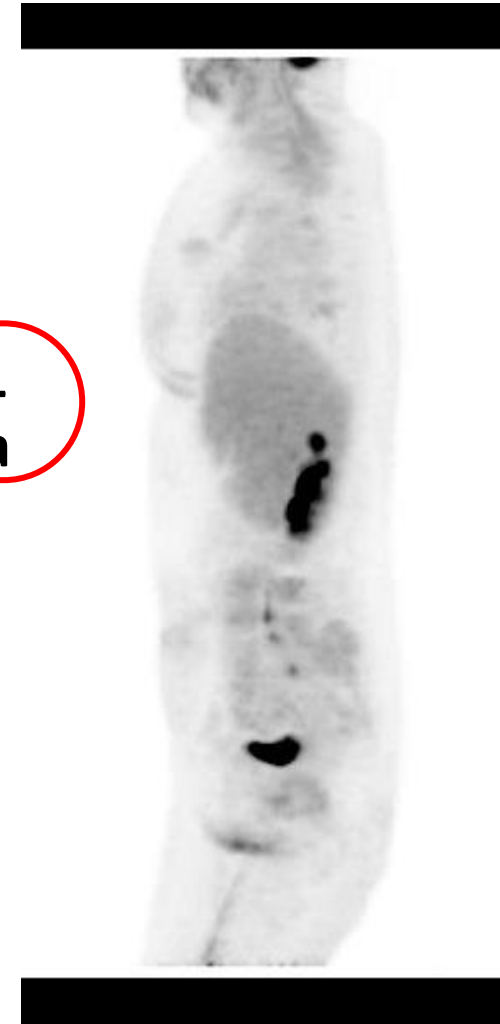
- myelofibrózu
- riziko hematologické toxicity

**Efekt léčby: PET – kompletní remise 9/2021
MR – kompletní regrese ložiska**

V plánu zahájení **udržovací terapie obinutuzumabem** à 2 měsíce na 2 roky



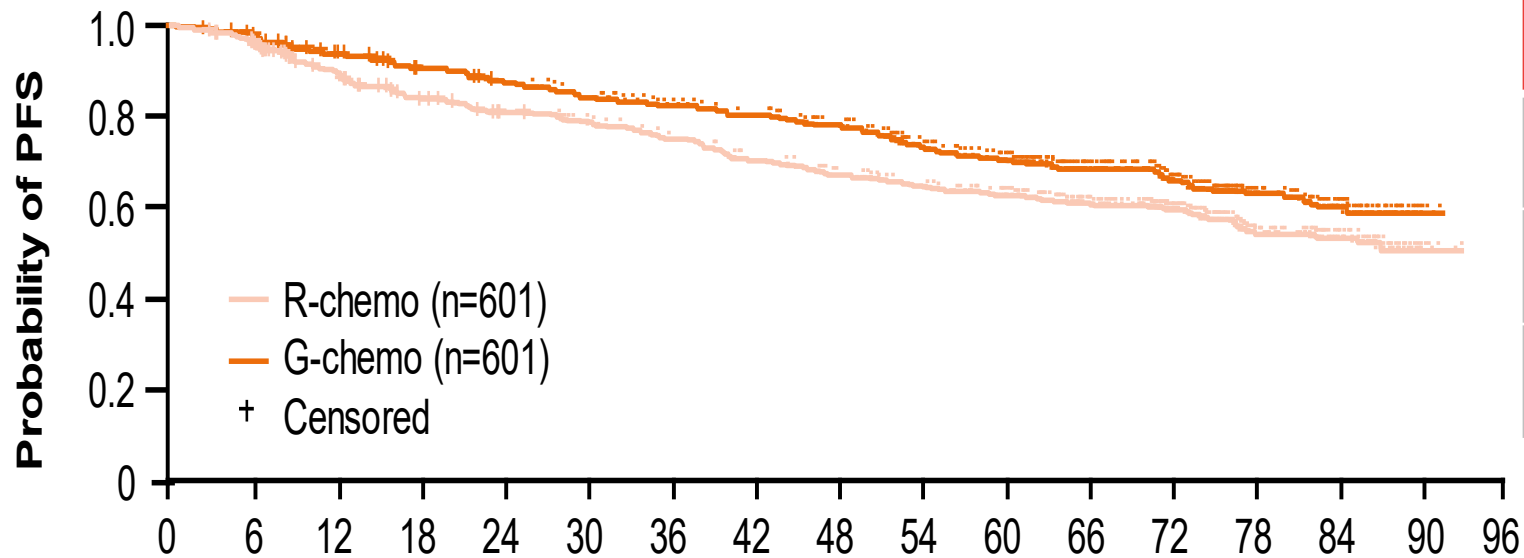
- dominantní efekt obinutuzumabu
- léčba obinutuzumabem nebyla provázena vedlejšími účinky



Klinické hodnocení GALLIUM

– 5leté období do progresu (PFS)

24% redukce rizika progresu/relapsu/úmrtní v rameni G-chemo ($p = 0,0043$)



No. at risk

Time (months)

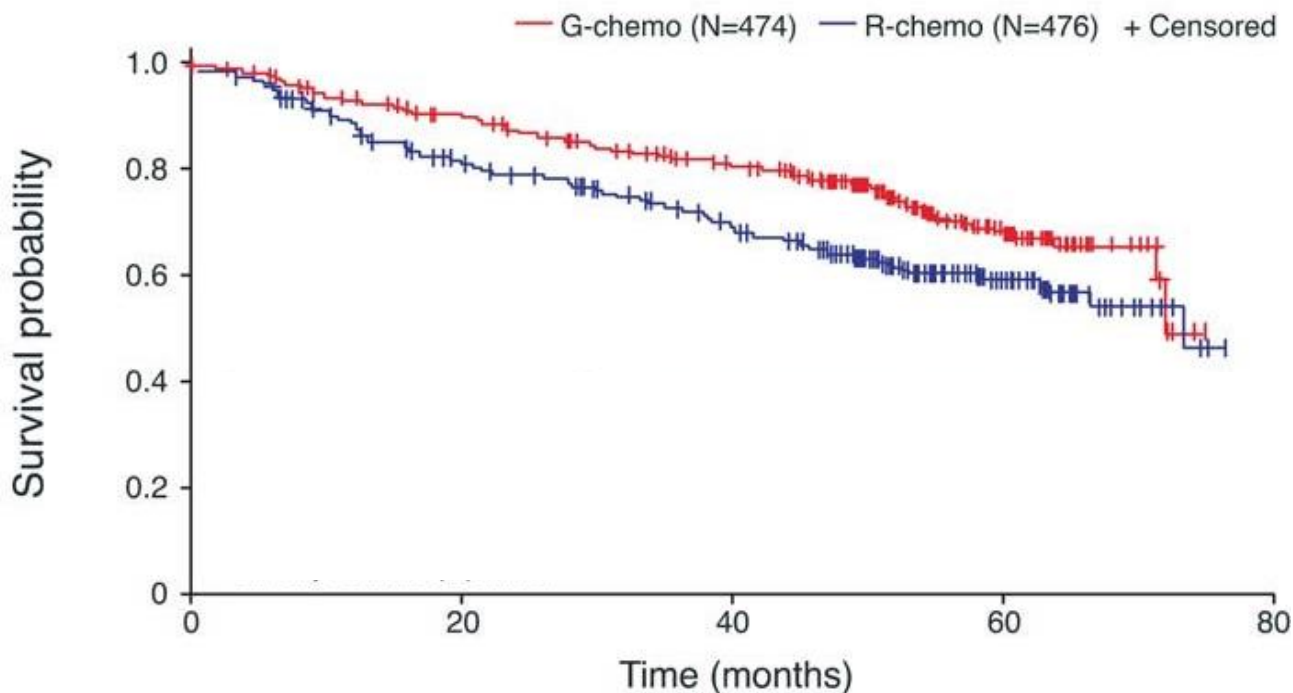
601	563	512	471	447	429	404	373	349	328	304	247	176	88	52	3
601	574	539	512	491	467	446	430	406	368	334	269	182	98	53	4

	R-chemo (n = 601)	G-chemo (n = 601)
Medián PFS (měsíce)	NR	NR
5letý PFS, % (95% CI)	63,2 (59,0–67,1)	70,5 (66,4–74,1)
HR (95% CI) Hodnota p	0,76 (0,62–0,92) $p = 0,0043$	

Klinické hodnocení GALLIUM – PFS u FLIPI ≥ 2

(FLIPI ≥ 2 = střední a vysoké riziko)

35% redukce rizika progresu/relapsu/úmrtí v rameni G-chemo

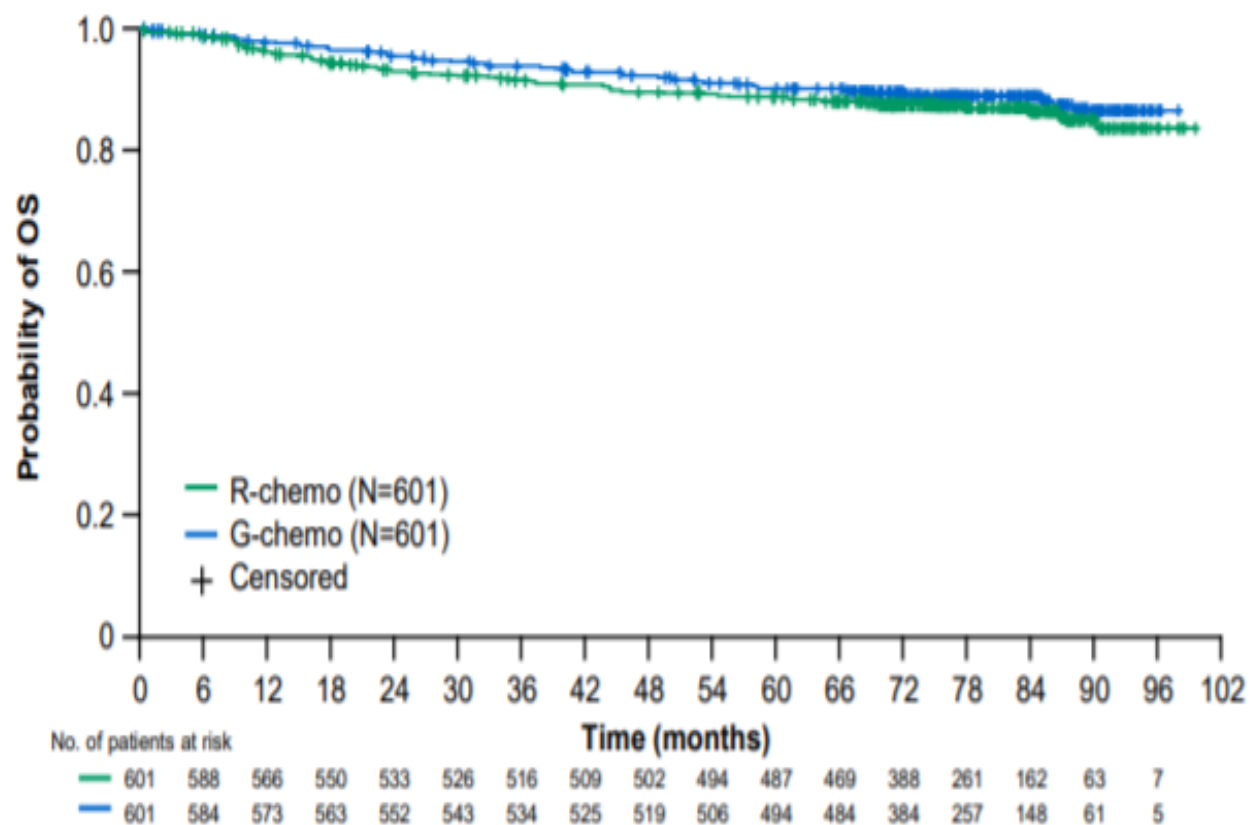


	FLIPI ≥ 2 (střední a vysoké riziko)	
	R-chemo (n = 476)	G-chemo (n = 474)
4letý PFS, % (95% CI)	64,4 (59,9–68,9)	78,2 (74,3–82,1)
HR (95% CI)	0,65 (0,52–0,82)	

Number at risk

	0	20	40	60	80
R-chemo 476	476	362	292	97	0
G-chemo 474	474	399	337	96	0

Klinické hodnocení GALLIUM – 5leté celkové přežití (OS)

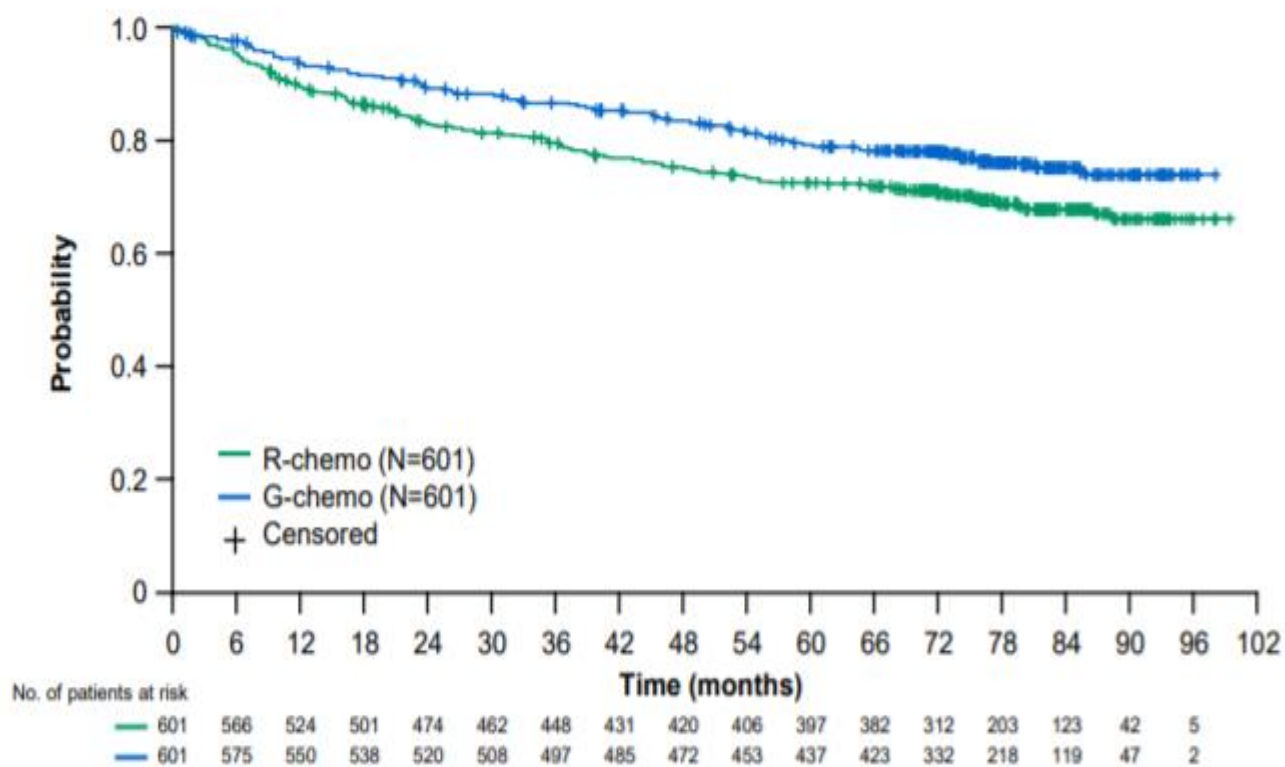


	R-chemo (n = 601)	G-chemo (n = 601)
Medián OS (měsíce)	NR	NR
5letý OS % (95% CI)	89,4 (86,6–91,6)	90,2 (87,5–92,4)
HR (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,87 (0,62–1,22) <i>p</i> = 0,41	

Klinické hodnocení GALLIUM – potřeba další terapie

28% redukce rizika potřeby podání další linie léčby v rameni G-chemo

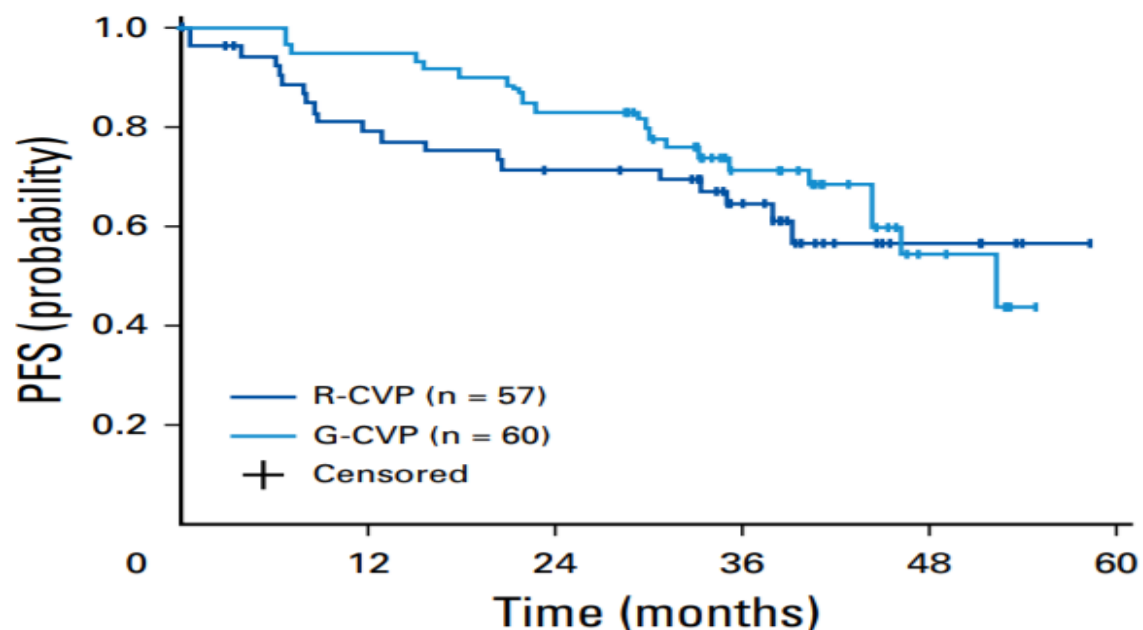
Time-to-next anti-lymphoma treatment: G-chemo versus R-chemo



	R-chemo (n = 601)	G-chemo (n = 601)
5letý TTNALT, % (95% CI)	79,7% (76,1–82,7)	72,9% (69,1–76,4)
HR (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,72 (0,57–0,90) <i>p</i> = 0,0039	

Klinické hodnocení GALLIUM – období do progrese (PFS) R-COP vs. G-COP

21% redukce rizika progrese/relapsu/úmrťí v rameni G-COP



No. at risk	0	12	24	36	48	60
R-CVP	57	41	36	20	5	0
G-CVP	60	56	49	28	6	0

	R-COP (n = 57)	G-COP (n = 60)
3letý PFS, % (95% CI)	64	71
HR (95% CI) Hodnota <i>p</i>	0,79 (0,42–1,47) <i>p</i> = 0,46	

Klinické hodnocení GALLIUM

- **význam obinutuzumabu v indukční léčbě:** G-chemo signifikantně zlepšuje PFS: 24% redukce rizika progresu/relapsu nebo úmrtí vs. R-chemo ($p = 0,0043$)¹
- G-chemo **významně redukuje riziko selhání léčby do 2 let od zahájení terapie (POD24):** 46% redukce vs. R-chemo ($p = 0,0003$)²
- G-chemo **významně snižuje riziko selhání léčby především** u nemocných s folikulárním lymfomem a hodnotou prognostického indexu FLIPI 2–5³
- G-chemo **významně zlepšuje molekulární odpověď:** signifikantní vzestup MRD-negativních odpovědí v PK a/nebo KD vs. R-chemo ($p \leq 0,0041$)⁴
- G-chemo má **dobře zvladatelnou eventuální toxicitu**¹

Klinické hodnocení GALLIUM

- **význam obinutuzumabu v indukční léčbě:** G-chemo signifikantně zlepšuje PFS: 24% redukce rizika progresu/relapsu nebo úmrtí vs. R-chemo ($p = 0,0043$)¹
- G-chemo **významně redukuje riziko selhání léčby do 2 let od zahájení terapie (POD24):** 46% redukce vs. R-chemo ($p = 0,0003$)²
- G-chemo **významně snižuje riziko selhání léčby především** u nemocných s folikulárním lymfomem a hodnotou prognostického indexu FLIPI 2–5³
- G-chemo **významně zlepšuje molekulární odpověď:** signifikantní vzestup MRD-negativních odpovědí v PK a/nebo KD vs. R-chemo ($p \leq 0,0041$)⁴
- G-chemo má **dobře zvladatelnou eventuální toxicitu**¹

Dle klinického hodnocení GALLIUM je preferovanou anti-CD20 monoklonální protilátkou obinutuzumab, který prokázal signifikantní benefit v kombinaci s polychemoterapií pro indukční léčbu folikulárního lymfomu středního a vysokého rizika dle FLIPI (2–5)

Obinutuzumab

Indukční léčba nemocných s FL – FLIPI 2–5
(střední a vysoké riziko)



Obinutuzumab v kombinaci s polychemoterapií
(CHOP, COP, bendamustin) + udržovací léčba
obinutuzumabem à 2 měsíce po dobu 2 let



Úhrada obinutuzumabu v této indikaci od 1. 10. 2020

Od 2. podání (při 1. nekomplikované infuzi) se doporučuje rychlejší aplikace i.v. na 90 minut

Děkuji za pozornost

GAZYVARO – Zkrácená informace o přípravku

Účinná látka: obinutuzumab. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo. **Registrační číslo:** EU/1/14/937/001. **Indikace:** Přípravek GAZYVARO je v kombinaci s chlorambucilem indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) a s komorbiditami, v důsledku kterých nemohou podstoupit léčbu na bázi fludarabinu v plné dávce. Přípravek Gazyvaro v kombinaci s chemoterapií následovanou udržovací léčbou přípravkem Gazyvaro u pacientů, kteří dosáhli odpovědi, je indikován k léčbě pacientů s dosud neléčeným pokročilým folikulárním lymfomem (FL). Přípravek GAZYVARO v kombinaci s bendamustinem následovaný udržovací léčbou přípravkem GAZYVARO je indikován k léčbě pacientů s FL, kteří neodpověděli na léčbu nebo u kterých došlo k progresi onemocnění v průběhu léčby nebo do 6 měsíců po léčbě rituximabem nebo režimem obsahujícím rituximab. **Dávkování a způsob podání:** U pacientů s velkou nádorovou masou a/nebo s vysokým počtem cirkulujících lymfocytů a/nebo poruchou funkce ledvin je třeba zvážit riziko TLS a má být podána profylaxe. Premedikace kortikosteroidy je doporučována u pacientů s FL a povinná u pacientů s CLL v prvním cyklu. Je třeba po dobu 12 hodin před podáním a v průběhu každé infuze přípravku Gazyvaro a po dobu první hodiny po jejím podání nepodávat antihypertenzní léčbu. U pacientů s FL v cyklu 1 se infuze přípravku Gazyvaro podává standardní rychlostí (50mg/hod). Pokud se u pacientů během cyklu 1 nevyklyly žádné reakce související s infuzí (IRR) stupně ≥ 3 , lze přípravek Gazyvaro od cyklu 2 podávat krátkodobou (přibližně 90minutovou) infuzí. Blíže viz. platný Souhrn informací o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Významné interakce: Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí, i když omezené podstudie lékových interakcí byly provedeny u přípravku GAZYVARO s bendamustinem, CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), FC (fludarabin, cyklofosfamid) a chlorambucilem. Riziko vzniku interakcí s jinými současně užívanými léčivými nelze vyloučit. Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky: Infekce horních cest dýchacích, sinusitida, infekce močových cest, infekce močových cest, pneumonie, infekce herpes zoster, nazofaryngitida, perorální herpes simplex, rýma, faryngitida, plicní infekce, chřipka, spinocelulární karcinom kůže, bazocelulární karcinom, neutropenie, trombocytopenie, anémie, leukopenie, febrilní neutropenie, syndrom nádorového rozpadu, hyperurikémie, hypokalémie, insomnie, deprese, úzkost, bolest hlavy, fibrilace síní, srdeční selhání, hypertenze, kašel, otok nosní sliznice, orofaryngeální bolest, průjem, zácpa, dyspepsie, hemoroidy, gastrointestinální perforace, alopecie, pruritus, ekzém, artralgie, bolest zad, bolest končetiny, muskuloskeletální bolest na hrudi, bolest kostí, dysurie, močová inkontinence, pyrexie, astenie, únava, bolest na hrudi, pokles počtu bílých krvinek, pokles neutrofilů, nárůst tělesné hmotnosti, reakce související s infuzí. **Upozornění:** U pacientů léčených přípravkem Gazyvaro byly hlášeny hypersenzitivní reakce s okamžitým nástupem (např. anafylaxe) a se zpožděným nástupem např. sérová nemoc. Příznaky hypersenzitivity se mohou vyskytnout po předchozí expozici a velmi vzácně při první infuzi. Pokud je podezření na hypersenzitivní reakci v průběhu infuze nebo po ní, musí být infuze zastavena a léčba trvale ukončena. Reakce související s infuzí (IRR) jsou nejčastěji pozorovány převážně v průběhu první infuze a podání přípravku GAZYVARO je třeba pečlivě sledovat. Pacientům nesmí být podána další infuze přípravku, pokud se u nich objeví akutní život ohrožující respirační příznaky, IRR stupně 4 (tj. život ohrožující) nebo druhý výskyt ITT stupně 3. U pacientů léčených přípravkem GAZYVARO byla hlášena anafylaxe, která může být obtížně odlišitelná od IRR – v případě hypersenzitivity

musí být infuze zastavena a léčba trvale ukončena. Pacienty léčené přípravkem GAZYVARO je nutno pečlivě monitorovat z důvodu možného výskytu závažných, nebo život ohrožujících komplikací: neutropenie, včetně febrilní neutropenie, trombocytopenie a akutní trombocytopenie (do 24 hodin po podání infuze), abnormality koagulace včetně diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC), v případě zhoršení preexistujícího kardiálního onemocnění, akutní infekce, reaktivace hepatitidy B vedoucí až k fulminantní hepatitidě a jaternímu selhání, progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je potřeba přijmout náležitá opatření. Vakcinace léčených pacientů živými nebo oslabenými virovými očkovacími látkami se nedoporučuje a má být odložena až do úpravy počtu B-lymfocytů. Vzhledem k možné depleci B-lymfocytů u dětí matek, které byly vystaveny přípravku Gazyvaro v průběhu těhotenství, mají být kojenci monitorováni s ohledem na depleci B-lymfocytů a vakcinace živými virovými očkovacími látkami má být odložena až do úpravy počtu B-lymfocytů. **Dostupná balení:** GAZYVARO 1 000 mg koncentrát pro infuzní roztok. **Podmínky uchování:** Uchovávejte v chladničce (2–8 °C). Chraňte před mrazem a před světlem.

Datum registrace: 23.7.2014. **Datum poslední úpravy textu Zkrácené informace o přípravku:** 1.9.2022. **Aktuální verze Souhrnu údajů o přípravku je dostupná na <https://www.roche.cz/cs/produkty-vpois.html>**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podmínky úhrady viz www.SUKL.cz. Další informace o přípravku získáte ze Souhrnu údajů o přípravku Gazyvaro nebo na adrese ROCHE s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, Czech Republic, Tel: +420 220 282 111. Kontakt pro hlášení nežádoucích účinků: czech_republic.pa_susar@roche.com. Podrobné informace o tomto přípravku jsou zveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.